

# Zdravljenje bolnice z rakom debelega črevesa, s karcinozo peritoneja in zasevki v jetrih

Erik Breclj in Eldar M. Gadžijev

## Uvod

Zdravljenje metastatskega kolorektalnega raka se je v zadnjih letih bistveno spremenilo zaradi novih zdravil pri sistemskem zdravljenju in zaradi agresivnejšega kirurškega zdravljenja. Preživetje bolnikov z metastatsko boleznijo je z novjšimi citostatiki in biološkimi zdravili tudi več kot 30 mesecev (1). S kirurškim zdravljenjem solitarnih zasevkov v jetrih npr. dosežemo 5-letno preživetje tudi v do 50 % (2).

## Klinični primer

Pri 67-letni bolnici je bila marca 2008 narejena histerektomija z adnektomijo zaradi tumorja desnega jajčnika. Histološko je bil opisan endometrioidni karcinom jajčnikov. Intraoperativno je bila ugotovljen zasevek v levih jetrih ki je bil citološko potrjen. Na Onkološkem inštitutu je bila zdravljena s petimi cikli kemoterapije s Carboplatinom in Paclitaxelom. Ob tem je marker CA-125 padel s 178 na normalo in marker CEA s 95 na normalo. Pri preiskavi jeter z MRI po končani kemoterapiji so opisali zasevek v levih jetrih, s premerom 8,5 cm. Septembra 2008 je bila operirana. Poleg zasevkov v jetrih smo našli karcinozo peritoneja v mali medenici in ob jetrih ter tumor v predelu lienalne fleksure. Narejene so bile resekcija 2. in 3. segmenta jeter, leva hemikolektomija, omentektomija, resekcija rektosigme s peritonektomijo v mali medenici in delna peritonektomija ob jetrih. Makroskopskih ostankov karcinoma v trebuhu po resekciji ni bilo. Intraperitonealno je bil ob koncu apliciran citostatik Platinol brez hipertermije. Zapletov po operaciji ni bilo.

Histološko so opisali zmerno diferenciran adenokarcinom črevesja z zasevki v treh bezgavkah (T3, N1), zasevke po peritoneju, velike do 10 mm, mikrozasevke v pečici in dva zasevka v jetrih, s premerom 9 cm in 1 cm, z robovi v zdravem. Pooperativno je bila zdravljena s kemoterapijo po shemi XELIRI z Avastinom. Šest mesecev po operaciji je brez znakov ponovitve bolezni.

## Razprava

Karcinoza peritoneja je do nedavnega veljala za inoperabilno bolezen. Z uvedbo peritonektomije in intraperitonealne kemoterapije se je preživetje teh bolnikov pomembno izboljšalo. V posameznih študijah o zdravljenju metastatskega kolorektalnega karcinoma s peritonektomijo in intraperitonealno kemoterapijo opisujejo 3-letno preživetje pri kombinirano zdravljenih bolnikih v 18–65 %, 5-letno preživetje pa v 11–30 % (3, 4).

Z intraabdominalno kemoterapijo dosežemo veliko lokalno koncentracijo citostatikov in manjšo sistemsko toksičnost. Pri naši bolnici smo uporabili intraperitonealno kemoterapijo brez hipertermije, ker takrat še nismo imeli aparata za hipertermijo. Ta lahko poveča citotoksični učinek, pri cisplatinu npr. zaradi boljšega prodiranja v tkivo. Hipertermija sama

zase poveča denaturacijo proteinov, indukcijo apoptoze in inhibicijo angiogeneze (5).

Ocena operabilnosti pri karcinozi peritoneja je pred operacijo težavna. V diagnostičnem postopku pred operacijo peritonealne karcinoze priporočajo CT prsnega koša, trebuha z medenico in koloskopijo. Za izključitev zasevkov zunaj trebuha je primeren PET-CT. O drugih preiskavah se odločamo individualno. Natančnost CT-ja pri opredelitvi zasevkov po peritoneju je slaba in pogosto šele z eksploracijo ugotovimo dejansko stanje (6). Tudi pri naši bolnici zasevki po peritoneju na CT-ju niso bili vidni. Zdravljenje karcinoze peritoneja je smiselno, če lahko odstranimo vso makroskopsko vidno bolezen. Pri zdravljenju bolnikov s karcinozo peritoneja so številne študije pokazale, da sta prognozično pomembna dejavnika obseg karcinoze in radikalnost resekcije (3). Pri bolnikih, pri katerih ne dosežemo popolne odstranitve zasevkov po peritoneju, je mediano preživetje okrog 6 mesecev, zato je smiselno kirurškega zdravljenja v takih primerih vprašljiva (7). Možnost radikalnosti je večja, če so izpolnjeni naslednji pogoji: zasevki samo v trebuhu, brez biliarne obstrukcije, brez obstrukcije uretrov, obstrukcija tankega črevesa na največ enem mestu, brez večje bolezni v predelu mezenzerija tankega črevesa, manjša količina bolezni v gastro-hepatičnem ligamentu in največ trije zasevki v jetrih (7, 8).

Še zahtevnejša je odločitev o zdravljenju pri bolnikih s karcinozo in z zasevki na drugih lokacijah. Po priporočilih naj bi operirali bolnike s karcinozo peritoneja z do tremi manjšimi zasevki v jetrih. Podatkov o smiselnosti peritonektomij ob zasevkih v jetrih je v literaturi malo. Elias s sod. je pri 24 bolnikih opravil sinhrono operacije jetrnih zasevkov in karcinoze peritoneja. Opisuje eno pooperativno smrt in kar 58-odstotno morbiditeto. Triletno preživetje bolnikov je bilo 41,5-odstotno, 3-letno preživetje brez bolezni pa 23,6-odstotno. Pri 13 bolnikih so se ponovili zasevki v jetrih, in sicer samo pri treh tudi peritonealno, vendar so vsi trije hkrati imeli tudi ponovitev v jetrih. Edini prognozični dejavnik so bili manj kot trije zasevki v jetrih, zato sklepa, da je smiselno sinhrono zdravljenje karcinoze peritoneja in jetrnih zasevkov pri izbranih bolnikih, ki imajo največ tri zasevke v jetrih (9). Pri naši bolnici je bil primarni tumor črevesja odkrit šele med drugo operacijo. V odstranjenih jajčnikih pri prvi operaciji je šlo za zasevke karcinoma rektuma in ne za primarni ovarijski karcinom, kot so najprej mislili. Zamenjava ni presenetljiva, saj imata epidermoidni ovarijski karcinom in adenokarcinom kolona podoben morfološki videz.

Enotnega stališča o sinhronem zdravljenju primarnega kolorektalnega raka in jetrnih zasevkov ni. V posameznih študijah priporočajo hkratne operacije pri tumorjih črevesja in z resekcijo do treh segmentov jeter. Odsvetujejo pa operacije, kjer je potrebna obsežnejša resekcija jeter. Malo je podatkov o sinhronih operacijah pri metastatskem karcinomu rektuma. Po dostopni literaturi še ni bila narejena randomizirana pro-

spektivna študija o kirurškem zdravljenju sinhronih zasevkov pri kolorektalnem raku (10).

### Sklep

Enotnih stališč o zdravljenju sinhronih zasevkov jeter in karcinoma peritoneja v literaturi ni. Podatkov o tem je malo, saj so operacije zahtevne in se ob njih pojavljajo številni zapleti. Operacija je verjetno smiselna le pri izbranih bolnikih, pri katerih lahko dosežemo radikalno resekcijo.

### Viri

1. O'Neil BH, Goldberg RM. Innovations in chemotherapy for metastatic colorectal cancer: an update of recent clinical trials. *Oncologist* 2008 Oct; 13 (10): 1074–83.
2. Khatri VP, Petrelli NJ, Belghiti J. Extending the frontiers of surgical therapy for hepatic colorectal metastases: is there a limit? *J Clin Oncol* 2005 Nov 20; 23 (33): 8490–9.
3. Koppe MJ, Boerman OC, Oyen WJ, Bleichrodt RP. Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: incidence and current treatment strategies. *Ann Surg* 2006 Feb; 243 (2): 212–22.
4. Glocksien G, Schlitt HJ, Piso P. Peritoneal carcinomatosis: patients selection, perioperative complications and quality of life related to cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *World J Surg Oncol* 2009; 7: 5.
5. Sugarbaker PH. Laboratory and clinical basis for hyperthermia as a component of intracavitary chemotherapy. *Int J Hyperthermia* 2007 Aug; 23 (5): 431–42.
6. de BE, Koops W, Kroger R, van RS, Verwaal VJ, Zoetmulder FA. Preoperative computed tomography and selection of patients with colorectal peritoneal carcinomatosis for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2006 Feb; 32 (1): 65–71.
7. Esquivel J, Elias D, Baratti D, Kusamura S, Deraco M. Consensus statement on the loco regional treatment of colorectal cancer with peritoneal dissemination. *J Surg Oncol* 2008 Sep 15; 98 (4): 263–7.
8. Verwaal VJ, Kusamura S, Baratti D, Deraco M. The eligibility for local-regional treatment of peritoneal surface malignancy. *J Surg Oncol* 2008 Sep 15; 98 (4): 220–3.
9. Elias D, Benizri E, Pocard M, Ducreux M, Boige V, Lasser P. Treatment of synchronous peritoneal carcinomatosis and liver metastases from colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2006 Aug; 32 (6): 632–6.
10. Reddy SK, Pawlik TM, Zorzi D, Gleisner AL, Ribero D, Assumpcao L, et al. Simultaneous resections of colorectal cancer and synchronous liver metastases: a multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol* 2007 Dec; 14 (12): 3481–91.

